

PCT/JP 2004/014781

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

22.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 4 月 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 3 6 8 5 9

[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 1 3 6 8 5 9]

出 願 人
Applicant(s): 東 洋 化 成 工 業 株 式 有 限 公 司

REC'D 09 DEC 2004

WIPO

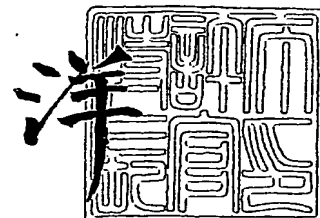
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 2 6 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 1 0 7 4 6 4

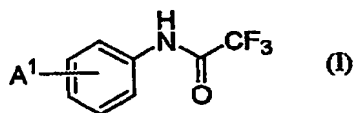
【書類名】 特許願
【整理番号】 92-286
【提出日】 平成16年 4月 3日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07C249/02
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町 2 9 0 0 番地 東洋化成工業株式会社化成品
 研究所内
 【氏名】 萩谷 一剛
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町 2 9 0 0 番地 東洋化成工業株式会社化成品
 研究所内
 【氏名】 佐藤 安浩
【特許出願人】
 【識別番号】 000222554
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目 2 番 6 号
 【氏名又は名称】 東洋化成工業株式会社
 【代表者】 古橋 滋生
 【電話番号】 06(6346)6706
 【ファクシミリ番号】 06(6346)6715
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 053774
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

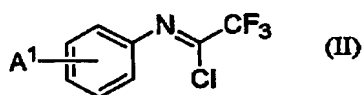
下記一般式 (I) :

【化 1】

(式中、A¹ は、アルコキシル基を示す)

で表される 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(アルコキシフェニル)-アセトアニリドをオキシ塩化リンまたはジフェニルリン酸クロリドと 3 級アミンを有機溶媒中で反応させることを特徴とする下記一般式 (II) :

【化 2】

(式中、A¹ は、前記と同意義。)

で表される N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドの製造方法。

【請求項 2】

上記一般式 (I) で表される 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(アルコキシフェニル)-アセトアニリドが、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-メトキシフェニル)-アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-メトキシフェニル)-アセトアニリドまたは 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メトキシフェニル)-アセトアニリドである請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

3 級アミンがトリエチルアミンである請求項 1 または 2 記載の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】N-（アルコキシフェニル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミド
イルクロライドの製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、2, 2, 2-トリフルオロ-N-（アルコキシフェニル）-アセトアニリドからN-（アルコキシフェニル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドを製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

イミドイルクロライド類は、アミジン類や含窒素ヘテロ環化合物をはじめとする様々な化合物に変換することができ、合成中間体として価値が高い。イミドイルクロライド類から合成される含窒素ヘテロ環化合物の例としてはテトラゾール化合物が挙げられる。テトラゾール化合物は様々な用途を有している。例えば、医薬品分野では医薬品の重要中間体として用いられる（特許文献1参照）。

【0003】

イミドイルクロライド類の合成法としてはこれまでにいくつかの方法が知られている。一般的な合成法としては、アミド類をオキシ塩化リンや五塩化リンや塩化チオニルなどのクロロ化試薬によりイミドイルクロライド類へと変換する方法が挙げられる。しかし、この合成法においては、トリフルオロメチル基などの強い電子吸引性基を有するアミド類に対しては、反応が極めて遅く反応が全く進行しない場合があり、効率良くイミドイルクロライド類を合成することができない。

【0004】

一方、強い電子吸引性基を有するイミドイルクロライド類の合成方法が知られている（非特許文献1参照）。トリフルオロメチル基を有するイミドイルクロライド類を効率良く合成する方法が記載されているが、クロロ化試薬として毒性が強く、オゾン層破壊特定物質である四塩化炭素を大量に使用しているので、環境上の問題がある。なお、モントリオール議定書によると四塩化炭素は1995年末を以って原料使用を除き使用全廃となり、産業上、その使用は極端に制限され、将来的には原料使用も危惧される。

【0005】

四塩化炭素を使用しない合成法としては、トリクロロ酢酸エチルエステルを用いる手法があるが、例えば、N-（4-メトキシフェニル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドの合成では収率76%で得られている（特許文献2参照）。しかし、この手法では固体のトリフェニルホスフィンオキサイドが生成物の倍以上（重量）副生し除去が困難であること、また収率も76%であることから効率的にも工業的に最適な条件であるとは言えない。

【特許文献1】 特表平11-502810号公報

【特許文献2】 特開2003-321431号公報

【非特許文献1】 J. Org. Chem. 1993, 58, 32. =ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、本発明の目的は、環境問題を解消し、安全かつ工業的に有利なN-（アルコキシフェニル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドを製造する方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記の課題に対し鋭意検討した結果、2, 2, 2-トリフルオロ-N-（アルコキシフェニル）-アセトアニリドとオキシ塩化リンまたはジフェニルリン酸ク

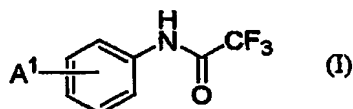
ロライドおよび3級アミンを有機溶媒中で反応させることでN-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドを工業的に安全に効率良く製造できることを見出し本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明は、下記に示すとおりのN-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドの製造方法を提供するものである。

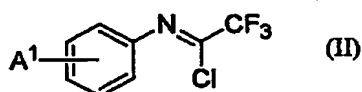
項1. 下記一般式(I)：

【化1】



(式中、A¹ は、アルコキシ基を示す。) で表される2, 2, 2-トリフルオロ-N-(アルコキシフェニル)-アセトアニリドをオキシ塩化リンまたはジフェニルリン酸クロライドと3級アミンを有機溶媒中反応させること特徴とする下記一般式(II)：

【化2】



(式中、A¹ は、前記と同義である。)

で表される、N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドの製造方法。

項2. 上記一般式(I)で表される2, 2, 2-トリフルオロ-N-(アルコキシフェニル)-アセトアニリドが2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-メトキシフェニル)-アセトアニリドまたは2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-メトキシフェニル)-アセトアニリドまたは2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メトキシフェニル)-アセトアニリドであることを特徴とする項1. 記載の製造方法。

項3. 3級アミンがトリエチルアミンである項1. 記載の製造方法。

【0009】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0010】

まず、上記一般式(I)～(II)におけるA¹ について説明する。

本発明においてA¹ におけるアルコキシ基のアルキル部分は、直鎖状でも分岐鎖状でも良い。分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から、炭素数1～10のものが好ましく、炭素数1～4のものがより好ましい。アルコキシ基の好適な具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、ブト-2-オキシ基、2-メチルプロプ-1-オキシ基、2-メチルプロプ-2-オキシ基などが挙げられる。

【0011】

本発明で使用する3級アミンに特に制限はない。具体例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、トリペンチルアミン、トリアミルアミン、トリヘキシルアミン、トリオクチルアミン、トリアリルアミン、ピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、4-メチルピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルシクロヘキシルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルイミダゾール、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エンなどが挙げられ、これらの中でトリエチルアミンが特に好ましい。

【0012】

本発明においては、 A^1 としてはメトキシ基が特に好ましい。

【0013】

本発明において、上記一般式 (I) で表される 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (アルコキシフェニル) -アセトアニリドは、どのような方法で製造されたものでも良い。具体例としては、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2-メトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3-メトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4-メトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2-エトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3-エトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4-エトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2- (n-プロポキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (n-プロポキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4- (n-プロポキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2-イソプロポキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3-イソプロポキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4-イソプロポキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2- (n-ブトキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (n-ブトキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4- (n-ブトキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2- (ブト-2-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (ブト-2-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4- (ブト-2-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4- (2-メチルプロプ-1-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4- (2-メチルプロプ-2-オキシ) -フェニル) -アセトアニリドが挙げられ、これらの中で特に 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (2-メトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3-メトキシフェニル) -アセトアニリド、2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4-メトキシフェニル) -アセトアニリドが好適である。

上記反応において、オキシ塩化リンまたはジフェニルリン酸クロライドの使用量は 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (アルコキシフェニル) -アセトアニリド 1 モルに対して、1.0~3.0 モル、特に 1.1~2.0 モルが好ましい。

【0014】

上記反応において、3級アミンの使用量は 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (アルコキシフェニル) -アセトアニリド 1 モルに対して、1.0~3.0 モル、特に 1.1~2.0 モルが好ましい。

【0015】

上記反応で使用する溶媒としては、本反応系で不活性なものであれば特に限定されない。具体例としては、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、クメン、クロロトルエン、アニソールなどの芳香族溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジクロロプロパンなどのハロゲン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、アセトニトリルなどの極性溶媒などがあげられる。これらの中

で極性溶媒が好ましく、アセトニトリルが特に好ましい。当該溶媒の使用量は上記一般式(I)の2, 2, 2-トリフルオロ-N-(アルコキシフェニル)-アセトアニリド1gに対して通常1~15mL、好ましくは3~10mLである。

【0016】

上記反応は、溶媒中、上記一般式(I)の2, 2, 2-トリフルオロ-N-(アルコキシフェニル)-アセトアニリドとオキシ塩化リンまたはジフェニルリン酸クロライドおよび3級アミンを加え加熱することで行う。反応温度は低すぎると反応速度が小さくなり、高すぎると副生成物が多くなるため通常0~150℃、好ましくは30℃~80℃である。また、反応時間は通常1~100時間程度、好ましくは5~50時間である。

【0017】

反応終了後、室温まで冷却した後に減圧濃縮により溶媒留去し得られた粗生成物を、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製により、上記一般式(III)で表されるN-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドが得られる。

【発明の効果】

【0018】

本発明は、オゾン層破壊特定物質の四塩化炭素を原料使用しないことから、環境問題を解消し、安全かつ工業的に有利なN-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドを製造する方法を提供するものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下の実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されない。

【実施例1】

【0020】

N-(4-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドの合成

100mL 4口フラスコに2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メトキシフェニル)-アセトアニリド5g、アセトニトリル50mL、トリエチルアミン4.61g(45.7mmol)、オキシ塩化リン7.04g(45.9mmol)を加え81℃まで昇温し46時間反応した。反応終了後、室温まで冷却した後に、溶媒留去を行った。得られた濃縮残渣シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/7)を用いた精製によりN-(4-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドが収量4.52g、収率83.4%で黄色液体として得られた。

^1H NMR (CDCl₃): δ =7.26-7.21 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl₃): δ =159.37, 135.25, 128.58, 128.14, 127.72, 127.30, 124.20, 121.01, 118.27, 115.53, 114.12, 112.78, 55, 45. IR (neat, cm⁻¹): 1599, 1506, 1285, 1252, 1194, 1159, 1032, 943, 924, 833, 766.

【実施例2】

【0021】

N-(4-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドの合成

100mL 4口フラスコに2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メトキシフェニル)-アセトアニリド5g、アセトニトリル50mL、トリエチルアミン4.62g(45.7mmol)、ジフェニルリン酸クロライド12.26g(45.9mmol)を加え81℃まで昇温し45.5時間反応した。反応終了後、室温まで冷却した後に、溶媒留去を行った。得られた濃縮残渣シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/ヘキ

サン=25/77)を用いた精製によりN-(4-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトイミドクロライドが収量4.51g、収率83.2%で黄色液体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) : δ = 7.26-7.21 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ = 159.37, 135.25, 128.58, 128.14, 127.72, 127.30, 124.20, 121.01, 118.27, 115.53, 114.12, 112.78, 55, 45. IR (neat, cm^{-1}) : 1599, 1506, 1285, 1252, 1194, 1159, 1032, 943, 924, 833, 766.

【書類名】要約書

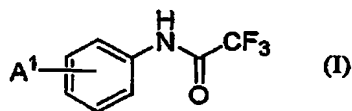
【要約】

【課題】本発明は、環境問題を解消し、安全かつ工業的に有利な N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドクロライドを製造する方法を提供するものである。

【解決手段】

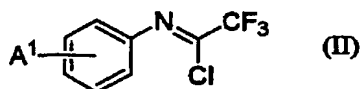
下記一般式 (I) :

【化 1】



(式中、A¹ は、アルコキシル基を示す。) で表される 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(アルコキシフェニル)-アセトアニリドをオキシ塩化リンまたはジフェニルリン酸クロライドと 3 級アミンを有機溶媒中反応させること特徴とする下記一般式 (II) :

【化 2】



(式中、A¹ は、前記と同義である。) で表される、N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドクロライドの製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 1 3 6 8 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 2 2 5 5 4]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号

氏 名

東洋化成工業株式会社